



Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 62042922  
PUBLICATION DATE : 24-02-87

APPLICATION DATE : 20-08-85  
APPLICATION NUMBER : 60183527

APPLICANT : GREEN CROSS CORP:THE;

INVENTOR : HAMANO TETSUO;

INT.CL. : A61K 31/02 A61K 9/06 A61K 9/70 //(A61K 31/02 , A61K 33:00 )

TITLE : GELATINOUS OINTMENT

ABSTRACT : PURPOSE: A gelatinous ointment, consisting of a silicone oil having a specific viscosity and perfluoro organic compound having a specific molecular weight, having high oxygen solvency and remedial action on peripheral ulcer, e.g. decubital ulcer or crural ulcer and useful also as a base for another drug.

CONSTITUTION: A gelatinous ointment prepared by incorporating 1pt.wt. silicone oil having preferably 400~500cSt viscosity (at ordinary temperature) with a perfluoro organic compound having 1,200~2,500 molecular weight. The silicone oil is preferably a fluorine-based silicon oil. The perfluoro organic compound is preferably a perfluoropolyether compound. The ointment has high oxygen solvency, improved remedial action on peripheral ulcer and low toxicity and is capable of enhancing the drug effect of another drug, e.g. antimicrobial agent or fibrinolytic agent, by the oxygen supplying ability thereof and useful as a base.

COPYRIGHT: (C) JPO



4 4

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-42922

⑮ Int. Cl.<sup>4</sup>  
A 61 K 31/02  
9/06  
9/70  
// (A 61 K 31/02  
33:00)

識別記号  
A D A

庁内整理番号  
7330-4C  
6742-4C  
6742-4C

⑬ 公開 昭和62年(1987)2月24日

7252-4C 審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 ゲル状軟膏

⑯ 特 願 昭60-183527

⑰ 出 願 昭60(1985)8月20日

⑱ 発 明 者	横 山	和 正	豊中市寺内2-7-2-201
⑱ 発 明 者	山 内	紘 一	堺市城山台1-3-14
⑱ 発 明 者	津 田	良 夫	宝塚市伊子志4-2-60-432
⑱ 発 明 者	村 島	良 一 郎	樺原市東坊城町873
⑱ 発 明 者	浜 野	哲 夫	長岡京市城の里16-8
⑲ 出 願 人	株式会社	ミドリ十字	大阪市東区今橋1丁目15番地の1
⑲ 代 理 人	弁理士	高 島 一	

#### 明 細 書

##### 1. 発明の名称

ゲル状軟膏

##### 2. 特許請求の範囲

(1) 粘度が300~650 cs(常温時)であるシリコンオイルおよび分子重750~3000のパーフルオロ有機化合物からなるゲル状軟膏。

(2) シリコンオイルが1重量部、パーフルオロ有機化合物が0.01~0.2重量部である特許請求の範囲第(1)項記載のゲル状軟膏。

##### 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、それ自体でも末梢性潰瘍治療等の医薬用途を有すると共に、所望の薬物を配合して当該薬物に応じた薬効を奏しうるゲル状軟膏に関する。

(従来技術)

外傷、熱傷、ある種の疾患により潰瘍を生じ、これが局部的、全身的のなんらかの原因によって慢性的な潰瘍として存続することがある。その主

なものとして、褥瘡、下腿潰瘍、閉塞性潰瘍、神経性潰瘍等が挙げられる。

特に、褥瘡は衰弱した患者が比較的長時間就床した場合に背面、下肢等の骨突出部に生じる難治の潰瘍で、圧迫壊死の一種である。仙骨部に最も多く、その他大転子部、腸骨稜、踵骨部、肩甲部などに発生する。

褥瘡は発赤にはじまり、硬結、壊死、潰瘍化と進むものであるが、高度となれば壊死は皮膚に限らず、筋膜、筋層をも犯し、さらに骨・関節にまで及ぶ。脊髄損傷や意識障害のある患者などで、局所の圧迫、摩擦のほか、皮膚の不清潔、尿尿による刺激、あるいは栄養低下、皮下脂肪の萎縮などが発現の要因となる。周囲組織の反応はきわめて軽微であって治癒傾向が少ないが、創面からの蛋白質の漏出や感染のため全身的条件が一層悪化することが多い。従って、一旦これが発生すると敗血症を引き起こしたり、以後のリハビリテーション及び社会復帰に大きな障害となる。

また、下腿は露出していて種々な外傷を受ける

機会が多く、また皮膚の血行が比較的乏しい部位である。そこで下腿静脈瘤や皮膚病など静脈系やリンパ系にうっ滞を生ずるような原因があると、外傷や感染より生じた潰瘍は難治性となる（一般に下腿潰瘍）。内表面はうっ血性、易出血性で容易に表皮化しない。

従来、このような潰瘍に対しては、一般創傷治療と同様な軟膏治療（抗生物質）に終始しているのが現状であり、有効な治療法は局所皮膚弁の有茎移植手術以外に見当たらず、これは患者に大きな負担となる。

特に下腿潰瘍の場合、多くは感染を伴っているためまず感染に対する治療を施し、さらに静脈瘤など原疾患を治療しなければならないとされている。

#### （発明が解決しようとする問題点）

多くの場合、治療傾向が少ないが、これは潰瘍周辺の皮膚周辺の皮膚栄養血管内に多数の小血栓が認められ、修復組織は乏酸素下におかれていることによるためと考えられる。最近、このような

潰瘍に対して顔面よりの酸素供給は治療の促進に有効な治療法と考えられるようになり、高圧酸素療法が適用されている。しかし、効果は認められるものの、たえず高圧酸素を患部に付加することができないため、酸素の付加を中止すると再び症状が悪化する例が多い。

また、パーフルオロ有機化合物（PFC）の原液を溶媒に入れ酸素を付加し、下腿潰瘍の治療に効果を挙げようとする試みもあるが、大量にPFCを要することや、背部や腰部にある患部を効率的に溶媒に浸漬するのはむずかしく、簡便に長時間酸素付加しうる装置または薬剤が望まれている。

本発明の目的は、簡便に使用でき、治療効果の優れた末梢性潰瘍治療剤を提供することである。

本発明の他の目的は、末梢性潰瘍治療剤として使用できる他、他の薬効を配合しえ、且つ当該薬物の薬効を増強しうる基剤を提供することである。

#### （問題点を解決するための手段）

本発明者らは、上記の課題と取り組んできた結果、特定粘度のシリコンオイルと特定分子量の

3

パーフルオロ有機化合物からなるゲル状軟膏が末梢性潰瘍治療作用を有すること、また当該ゲル状軟膏に他の薬物を配合することによって、当該薬物自体の薬効が、ゲル状軟膏自体の有する酸素供給能によって増強されることを見出し、本発明を完成した。

本発明は、粘度が300～650 cs（常温時）であるシリコンオイルおよび分子量750～3000のパーフルオロ有機化合物からなるゲル状軟膏に関する。

シリコンオイルは、粘度が常温において300～650 cs（csはセンチストーク、1ストークは1 $\text{cm}^2/\text{s}$ ）、好ましくは400～500 csのものを用いることが望ましい。シリコンオイルは常温における粘度がこの数値のものであれば、その種類を問わない。特に好ましいシリコンオイルは、軟膏の調製上、フッ素系シリコンオイルである。具体的には、FC1265オイルシリーズ（登録商標、トーレスリコン社製）、KFシリーズ（登録商標、信越シリコンオイル社製、300～650 cs）

4

等が例示される。また、2種以上のシリコンオイルを混合してもよい。

パーフルオロ有機化合物は、分子量750～3000、好ましくは1200～2500であることが望ましい。特にパーフルオロポリエーテル化合物が好ましく、具体的にはフエンブリンY06（登録商標、モンテフルオス社製、分子量1800）、フエンブリンY16（登録商標、モンテフルオス社製、分子量2500）などが例示される。これらは2種以上を併用してもよい。さらに必要ならば、パーフルオロ-N-メチルデカヒドロイソキノリン、パーフルオロ-N-メチルデカヒドロキノリン、パーフルオロ-4-メチルオクタヒドロキノリジン、パーフルオロ-N-シクロヘキシルピロリジン、パーフルオロ-N-シクロヘキシルピベリジン等が添加される。

本発明で使用するパーフルオロ有機化合物の酸素溶解性は、一般に3.5 $\text{vol}\%$ 以上、好ましくは4.0～5.0 $\text{vol}\%$ （いずれも液温36 $^{\circ}\text{C}$ での条件下）である。

このシリコンオイルとパーフルオロ化合物を混合してゲル状軟膏を調製する。その混合比は、シリコンオイル1重量部に対して、パーフルオロ化合物0.01～0.2重量部、好ましくは0.1～0.15重量部である。

また、混合方法としては、所定量のシリコンオイルとパーフルオロ化合物を混合し、強く攪拌する方法が挙げられる。

このゲル状軟膏には安定化剤として、例えばポリエチレングリコール、モノステアレート、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンコポリマー（例えば、プルロニック<sup>®</sup> 161）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（例えば、NKKOL-CO-3）などの親油性の高い界面活性剤を用いることもできる。

また、所望により、公知の薬剤（例えば、抗生物質等の抗菌剤、フィブリン溶解剤、ステロイド系または非ステロイド系抗炎症剤、脂溶性解癌剤など）を添加することによって、末梢性潰瘍治療効果を増強すること、あるいは本発明ゲル状軟膏

の有する酸素保有力によって当該薬物の効果を増強することも可能である。

本発明のゲル状軟膏は、調製後、酸素雰囲気下において保存することもできるが、好ましくは用時、2～3気圧の酸素高圧下において酸素を充填したものを用いる。

このように調製し、酸素添加されたゲル状軟膏は、通常、15～25容量パーセントの酸素を溶解することができる。

本発明のゲル状軟膏を末梢性潰瘍治療剤として使用する場合には、当該ゲル状軟膏をそのまま皮膚患部に塗布することによって投与される。また、例えば第1図に示す如きバック容器に封入して患部に装着してもよい。当該バック容器は、遮光性のプラスチック製（例えば、アルミニウムラミネートポリエチレン、ポリビニルアルコール系樹脂等）の容器部（1）に本発明のゲル状軟膏を装填し、これに蓋状の酸素透過性膜（2）を、ゲル状軟膏がもれることがないように貼付する。酸素透過性膜は、多孔性粘着剤層（3）（例えば、シリ

7

コン系、メタアクリル系、含フッ素系ポリマーの粘着剤よりなる層）にて皮膚に貼付できるようにしておくことが好ましい。

その際の投与量は症状等によって異なるが、通常、患部100cm<sup>2</sup>当り、100～200ml程度である。

また、投与回数としては、患部の大きさあるいは程度に応じて1日1回から数回程度交換すればよい。

#### 〔作用・効果〕

本発明により得られるゲル状軟膏は、酸素保有力を有するものであり、且つ次のような特性を有する。

- ・本発明の組成物はゲル状軟膏の態様であるので、外用剤として取り扱い易い。
- ・酸素溶解能が高く、末梢性潰瘍の治療剤として有効を示す。
- ・毒性が低い。
- ・吸収されても代謝を受けず、そのまま排泄される。
- ・他の薬物用の基剤として使用でき、その酸素保

8

有力によって特有の効果を発現しうる。などの特性を有する。

#### 〔実施例〕

##### 実施例1

フロロシリコンオイルの一種であるF51265オイル（トーレスリコン社製）90gとエーテル系PFCであるフォンブリン（POMBLIN）Y06（分子重約1800）15gを先端を一時的に栓をした200ml容の注射筒にとり、細胞破壊器で酸素を吹き込みながら攪拌した。約3分で乳白色のゲル状の液体が得られた。これを第1図に示したバック容器に封入して患部に適用する。

##### 実施例2

シリコンオイルKF-96（500cs、信越シリコンオイル社製）90gとフォンブリン（POMBLIN）Y16 12gを実施例1と同様に調製し、第1図に示したバック容器に封入し、減圧デシケータに入れ、減圧（5分）、酸素を1気圧入れ、これを2回繰り返した。即ち、酸素雰囲気下で保存しておき、いつでも治療に供するようにしておく。

(実験例1)

実験例1 (酸素供給能)

本発明のPDCゲル状軟膏から酸素透過性膜を通じて、酸素がどの程度移行するのか検討した。実験例1に準じて調製したゲル状軟膏を当該バック容器に充填し、フィルム酸素透過率計(製料研式)を用いて酸素透過率を求めた。その結果、酸素透過率は約 $10 \sim 1000 \mu\text{A (STP)} / \text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ であり、十分治療に供しうる速度であった。

実験例2 (皮膚刺激性試験)

剃毛した家兎(10匹)背部皮膚に、実施例1により調製した試料を付し、発赤・腫脹等の異常の有無を観察したが、全ての家兎について異常は認められなかった。

実験例3 (効力試験)

体重 $250 \sim 300 \text{ g}$ のウイスター(Wistar)系雄性ラットをウレタン( $500 \text{ mg/kg, s.c.}$ )とベントバルビタールナトリウム( $25 \text{ mg/kg, ip}$ )により麻酔し、直径 $10 \text{ mm}$ のステンレス棒を用いて、背部皮膚に垂直方向から $400 \sim 600$

$\text{mmHg}$ の圧力を15時間負荷して創創モデルを作製した。

実施例1により調製したゲル状軟膏 $3 \text{ cm}$ を動物実験用バック容器(第1図参照)に入れたものを創面に貼付した。このゲル状軟膏入りバック容器を1日3回交換した。治療期間は7日間とし、8日後の創傷面積より効果を判定した。

その結果、無処置群( $n=7$ )の創傷面積は、 $24.0 \pm 4.5 \text{ mm}^2$ であるのに対して、ゲル状軟膏治療群( $n=7$ )では、 $17.7 \pm 4.3 \text{ mm}^2$ であり、有意な治療効果が認められた。

4. 図面の簡単な説明

第1図は本発明のゲル状軟膏を投与する際に使用されるバック容器の断面図である。

- (1) ……容器部
- (2) ……蓋状の酸素透過性膜
- (3) ……粘着剤層

特許出願人 株式会社 ミドリ十字  
代理人 弁理士 高 島 一

第1図

